

ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 56, Issue 564, Supplement
Pages 1-24
(Mars 2017)

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire. Le cycle de réplication virale se décompose en six étapes. Les données épidémiologiques font état de progrès en matière de prévention et de prise en charge. Dans certaines populations, les nouvelles contaminations restent toutefois importantes.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - cycle viral ; épidémiologie ; réplication virale ; virus de l'immunodéficience humaine

Human immunodeficiency virus: viral cycle and epidemiology. The human immunodeficiency virus is a retrovirus which attacks the cells of the immune system. The viral replication cycle is broken down into six stages. Epidemiological data show progress in terms of prevention and treatment. In some populations however, new contaminations remain high.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - epidemiology; human immunodeficiency virus; viral cycle; viral replication

Olivier GERBOUIN*
Docteur en pharmacie,
praticien hospitalier
Jean GRELLET
Docteur en pharmacie,
maître de conférences
des Universités,
praticien hospitalier

Groupe hospitalier
Pellegrin, Centre hospitalier
universitaire de Bordeaux,
Place Amélie-Raba-Léon,
33000 Bordeaux, France

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus – un virus à acide ribonucléique (ARN) – de la famille des lentivirus. Il possède une très importante variabilité génétique et, de ce fait, présente une grande diversité.

♦ Deux sous-types du VIH ont été identifiés :

- le VIH-1, le plus courant ;
- le VIH-2, moins contagieux, présent principalement en Afrique de l'Ouest.

Le VIH-1 est classé en trois groupes : M (*major group*), O (*outlier group*) et N (*non-M, non-O group*). Depuis 2009, un quatrième groupe (P) s'y ajoute. Le VIH-2 se subdivise, quant à lui, en deux groupes principaux : A et B. Cependant, les techniques de séquençage d'acide désoxyribonucléique (ADN) ont récemment permis de caractériser quatre groupes supplémentaires : C, D, E et H.

♦ **Le virus VIH-1** (figure 1) est limité par une enveloppe sphérique composée d'un fragment de la membrane de la cellule infectée, incluant des glycoprotéines d'enveloppe (env), elles-mêmes constituées d'une sous-unité de surface gp120 et d'une sous-unité transmembranaire gp41. À l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 qui comporte, en son sein, la capside (ca) composée de protéines p24. Le génome du VIH est contenu dans la capside. Il est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire, accompagné d'enzymes :

- la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN proviral ;
- l'intégrase, qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire ;

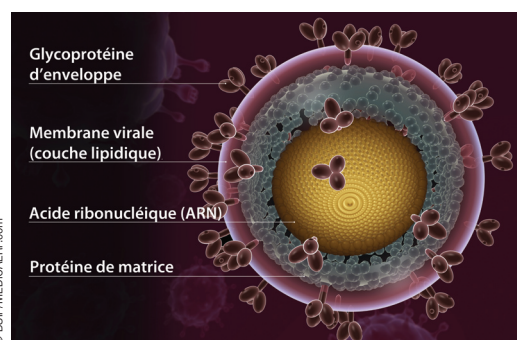


Figure 1. Virus de l'immunodéficience humaine.

- la protéase, qui participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160.

Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

Modalités de réplication du virus

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 (cluster de différenciation 4) à leur surface. Ce sont en premier lieu les lymphocytes T CD4+, mais également les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales.

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes qu'il est nécessaire de bien connaître afin de comprendre le site d'action des médicaments antirétroviraux [1].

- ♦ **La fixation, ou attachement à la cellule.** Cette étape débute par une reconnaissance entre les protéines de la

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
olivier.gerbouin@chu-
bordeaux.fr (O. Gerbouin).

Références

[1] Fleury HJA. Virologie humaine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.

[2] Onusida. Le sida en chiffres 2015. Journée mondiale de lutte contre le sida 2015. 24 novembre 2015. www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr.pdf

[3] Institut de veille sanitaire (InVS). Infection par le VIH/SIDA et les IST. Point épidémiologique du 23 novembre 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>

surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible. La fixation gp120-CD4 entraîne une modification de conformation qui conduit à la fixation d'une boucle variable de la gp120 à un corécepteur : principalement la molécule CXCR4 pour les lymphocytes T CD4+ et CCR5 pour les macrophages.

◆ **La fusion, la pénétration du virus et la décapsulation.** L'union de la protéine gp120 avec le corécepteur libère la protéine gp41, qui se fixe sur la membrane cytoplasmique, puis se replie sur elle-même en attirant l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique. La fusion des membranes cellulaire et virale intervient alors grâce à un peptide de fusion. La capsid du VIH pénètre dans le cytoplasme de la cellule, s'y désagrège et libère les deux brins d'ARN ainsi que les enzymes qu'elle contient.

◆ **La transcription inverse.** L'ARN viral est converti en une double hélice d'ADN sous l'action d'une ADN polymérase virale, la transcriptase inverse. L'absence de fiabilité de la retranscription conduit à des erreurs à l'origine de la très grande variabilité génétique du VIH.

◆ **L'intégration.** L'ADN bicaténaire, transcrit à partir de l'ARN viral, pénètre dans le noyau cellulaire, même intact, selon un processus actif encore mal compris. Il s'intègre ensuite au hasard dans le génome de la cellule cible, sous l'effet de l'intégrase.

◆ **La traduction de l'ARN messager (ARNm).** L'ARNm, une fois sorti du noyau cellulaire, est lu par les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux conduisant à la formation de polypeptides non opérationnels. Les protéines de structure du virus (matrice, capsid et nucléocapsid) et les enzymes virales (matrice, capsid, nucléocapsid, protéase, reverse transcriptase, intégrase) doivent subir une maturation dans l'appareil de Golgi puis, pour être opérationnelles, un clivage par une protéase virale.

◆ **L'assemblage et le bourgeonnement.** Différentes interactions entre les protéines virales et la membrane cellulaire conduisent à l'assemblage d'une structure globulaire, puis à la formation d'une particule virale par bourgeonnement de la membrane plasmique. La capsid sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire dans laquelle ont été préalablement intégrées les protéines virales de surface (gp120 et gp41). Les particules issues du bourgeonnement sont immatures. Elles subissent ensuite une maturation indispensable pour rendre les virions infectieux, c'est-à-dire prêts à infecter de nouvelles cellules.

Épidémiologie

◆ **Dans le monde,** depuis le début de l'épidémie, 78 millions de personnes (entre 69,5 et 87,6 millions) ont été infectées par le VIH et 35 millions de personnes (29,6-40,8) sont décédées de maladies liées au sida.

En 2015, environ 36,7 millions de personnes (34-39,8) vivaient avec le virus [2].

Une baisse globale des nouvelles infections perdure depuis plusieurs années (6 % depuis 2010) : 2,1 millions de personnes (1,8-2,4) ont été nouvellement infectées par le VIH en 2015 contre 2,2 millions (2-2,5) en 2010. La tendance est plus marquée chez les enfants puisque 150 000 (110 000-190 000) ont été infectés par le VIH en 2015 contre 290 000 (250 000-350 000) en 2010.

Les décès liés au sida ont chuté de 45 % depuis le pic de 2005. Ainsi, en 2015, 1,1 million de personnes (940 000-1,3 million) sont décédées de causes liées au sida contre 2 millions (1,7-2,3) en 2005.

La prise en charge médicamenteuse s'est globalement améliorée ces dernières années. Tous âges et sexes confondus, l'accès aux traitements des personnes vivant avec le VIH s'est accru :

- 46 % (43-50 %) des adultes en 2015 contre 23 % (21-25 %) en 2010 ;
 - 49 % (42-55 %) des enfants contre 21 % (18-23 %).
- Enfin, 77 % (69-86 %) des femmes enceintes vivant avec le VIH ont accès aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leur enfant. En 2015, 17 millions de personnes infectées avaient ainsi accès à la thérapie antirétrovirale.

◆ **En France,** l'Institut de veille sanitaire (InVS) indique qu'en 2014, le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité est d'environ 6 600 (6 100-7 100) [3]. Environ 3 700 sujets contaminés (56 % des découvertes) l'ont été par rapports hétérosexuels : 57 % sont des hommes et 37 % ont plus de 50 ans. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger (les trois quarts dans un pays d'Afrique subsaharienne) restent les deux groupes les plus touchés (respectivement 42 et 39 % des découvertes en 2014). Depuis 2003, le nombre de diagnostics de séropositivité VIH a plus que doublé (2,4) chez les jeunes HSH âgés de 15 à 24 ans. En 2014, 11 % concernent les moins de 25 ans et 20 %, les personnes âgées de 50 ans et plus. La région Île-de-France concentre 44 % des personnes ayant découvert leur séropositivité et les départements d'Outre-mer 8 %.

Conclusion

En 2008, les professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier de l'Institut Pasteur de Paris (75) ont reçu le prix Nobel de médecine pour la découverte, en 1983, du VIH. Trente-trois ans après, les personnes vivant avec le VIH peuvent désormais bénéficier d'une espérance de vie proche, voire similaire, à celle des personnes non infectées, sous réserve d'un traitement bien conduit. ►

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les antirétroviraux anti-VIH disponibles

Les médicaments utilisés contre le virus de l'immunodéficience humaine ont été conçus pour bloquer les différentes étapes de sa multiplication dans les cellules infectées ou pour réduire sa capacité à infecter de nouveaux lymphocytes ou cellules CD4+. Afin d'optimiser la dispensation des antirétroviraux à l'officine, il est nécessaire de connaître les particularités propres à chaque classe.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - antirétroviral ; stratégie thérapeutique ; virus de l'immunodéficience humaine

Antiretroviral anti-HIV drugs available. The drugs used against the human immunodeficiency virus are designed to block the different stages of its multiplication in the infected cells or to reduce its capacity to infect new lymphocytes or CD4+ cells. In order to optimise the dispensing of antiretroviral drugs, community pharmacists must know the specific features of each class.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords - antiretroviral; human immunodeficiency virus; treatment strategy

Olivier GERBOUIN
Docteur en pharmacie,
praticien hospitalier
Jean GRELLET*
Docteur en pharmacie,
maître de conférences
des Universités,
praticien hospitalier

Groupe hospitalier
Pellegrin, Centre hospitalier
universitaire de Bordeaux,
Place Amélie-Raba-Léon,
33000 Bordeaux, France

Il existe actuellement six classes de médicaments anti-virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec des mécanismes d'action différents [1-3]. Les inhibiteurs nucléosidiques (INsTI), les inhibiteurs nucléotidiques (INtTI), ainsi que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) bloquent l'activité de la transcriptase inverse virale. Les inhibiteurs d'intégrase (INI) empêchent l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral dans l'ADN cellulaire en bloquant l'intégrase virale. Les inhibiteurs de protéase (IP) bloquent l'activité de la protéase virale. Enfin, les inhibiteurs de fusion (IF) et les antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5) s'opposent à l'infestation de nouvelles cellules saines. Ces différentes classes de médicaments sont commercialisées seules ou en associations qui facilitent, en pratique, la mise en œuvre des traitements.

Inhibiteurs nucléosiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) (tableaux 1 et 2) s'incorporent dans la chaîne d'ADN proviral du VIH et empêchent son élongation.

Ils se comportent comme de faux analogues, entraînant une interruption du cycle de réplication virale et inhibant donc sa multiplication dans les cellules infectées [2-4]. Les INTI n'ont pas d'action sur le virus intégré, mais agissent à la fois sur le VIH-1 et le VIH-2.

Les inhibiteurs nucléosidiques (INsTI) et nucléotidiques (INtTI), pour être actifs, doivent être tri-phosphorylés dans les cellules infectées. Les phosphorylations successives en dérivés mono-, di- et triphosphate sont catalysées respectivement par une thymidilate-kinase



© Phanie/Garo

Actuellement, six classes de médicaments, à mécanismes d'action différents, permettent de lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine.

cellulaire et des kinases non spécifiques. Le seul inhibiteur nucléotidique développé à ce jour, le ténofovir, présente la particularité d'être déjà monophosphorylé.

Indications

La zidovudine (AZT), la stavudine (D4T) et la didanosine (DDI), médicaments historiques, ne doivent plus être utilisés dans les trithérapies prescrites en France en première intention chez les patients naïfs de tout traitement [2-4]. Sont désormais recommandés les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, qui produisent moins d'effets indésirables, notamment le ténofovir (disoproxil fumarate et surtout alafénamide fumarate), la lamivudine et l'emtricitabine. L'abacavir complète les représentants de cette classe. Le seul antirétroviral, parmi les INTI, à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique chez la femme enceinte, dans la prévention de la transmission

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jean.grellet@chu-bordeaux.fr
(J. Grellet).

Tableau 1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INsTI) (seuls ou en associations).		
DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Zidovudine (AZT) Analogue de la thymidine	Retrovir®	Gél. : 100 mg, B/100 ; 250 mg, B/40 Sol. buv. (arôme fraise) : de 200 mL à 100 mg/10 mL + seringue 1 mL ; de 200 mL à 100 mg/10 mL + seringue 10 mL Sol. inj. pour perf. : 200 mg/20 mL, 5 fl de 20 mL (HOP)
Didanosine (DDI) Analogue de la didéoxynosine (ddA)	Videx®	Cp à croquer ou dispersible : 25 mg, fl/60 ; 50 mg, fl/60 ; 100 mg, fl/60 ; 150 mg, fl/60 Gél. gastro-résistante : 125 mg, B/30 ; 200 mg, B/30 ; 250 mg, B/30 ; 400 mg, B/30 Poudre pour sol. buv. (non aromatisée) 2 g, fl/237 mL
Stavudine (D4T) Analogue de la thymidine	Zerit®	Gél. : 20, 30, et 40 mg, B/56 (4 plaquettes de 14 gél.) Poudre pour sol. buv. (arôme cerise) : 200 mg, fl/200 mL avec cuillère mesure 30 mL
Lamivudine (3TC) Analogue de la cytidine	Epivir®	Cp pel. : 150 mg, fl/60 ; 300 mg, fl/30 Sol. buv. (arôme fraise-banane) : 10 mg/mL, fl/240 mL avec seringue-doseuse graduée 10 mL et adaptateur
Abacavir (ABC) Analogue de la guanine	Ziagen®	Cp pel. : 300 mg, B/60 (6 plaquettes de 10 cp) Sol. buv. (arôme fraise-banane) : 20 mg/mL, fl/240 mL + seringue-doseuse 10 mL graduée et adaptateur (15 mL = 1 cp)
Emtricitabine (FTC) Analogue de la cytosine	Emtriva®	Gél. : 200 mg, fl/30 Sol. buv. : 10 mg/mL, fl/170 mL avec godet doseur 30 mL gradué tous les 1 mL Les posologies des gél. et de la sol. buv. ne sont pas transposables au mg équivalent (biodisponibilité différente) : 200 mg en gél. = 24 mL en sol. buv.
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)	Combivir® Lamivudine- Zidovudine Ge (Cristers, Mylan, Sandoz, Teva)	Cp pel. : 6 plaquettes/10 (300-150 mg [AZT/3TC]) Cp pel. : plaquettes (150-300 mg [3TC/AZT])
Lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Kivexa®	Cp pel. : plaquette/30 (300-600 mg [3TC/ABC])
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Trizivir®	Cp pel. : plaquette/60 (300-150-300 mg [AZT/3TC/ABC])

B : boîte ; cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon ; Ge : génériques ; gél. : gélule ; HOP : spécialité dispensée uniquement en pharmacie hospitalière ; pel. : pelliculé ; perf. : perfusion ; sol. buv. : solution buvable ; sol. inj. : solution injectable.

Tableau 2. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTtI).		
DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Ténofovir disoproxil (TDF) Analogue de la déoxyadénosine monophosphate	Viréad®	Cp pel. : 123 mg, fl/30 ; 163 mg, fl/30 ; 204 mg, fl/30 ; 245 mg, fl/30 Granulés enrobés : 33 mg/g, fl/60 g, cuillerée-mesure = 1 g

Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon ; pel. : pelliculé.

materno-fœtale (TMF), est la zidovudine. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la lamivudine mentionne son utilisation pendant la grossesse, mais celle-ci ne constitue pas une indication officielle. Une vigilance est recommandée pour le ténofovir et l’abacavir car ces molécules ont été tératogènes dans les essais réalisés chez l’animal. Des études complémentaires sont requises afin d’exclure définitivement le risque malformatif de ces deux molécules. Le choix de première intention pour traiter une femme enceinte repose sur une trithérapie comportant deux INTI et un IP boosté par le ritonavir. Le choix des INTI se porte préférentiellement sur l’association zidovudine et lamivudine plutôt que sur l’association ténofovir et

emtricitabine. L’abacavir représente une éventuelle alternative.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité des INTI est en général bonne, comprise entre 40 et 86 % selon la molécule [2-4]. Le ténofovir fait cependant exception, bien que sa biodisponibilité ait pu être améliorée par modification chimique (estérification) et par la galénique. Ces médicaments sont peu fixés aux protéines plasmatiques et sont éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l’abacavir qui sont en partie glucurono-conjugués, et la didanosine qui est éliminée pour partie en hypoxanthine.

Tableau 3. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INsTI).

DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Zidovudine (AZT)	Retrovir®	En deux prises quotidiennes <i>per os</i> , en dehors ou au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">adulte, 500 à 600 mgenfant de 8 à 13 kg : 100 mg matin et soir ; de 14 à 21 kg : 100 mg matin et 200 mg soir ; de 21 à 29 kg : 200 mg matin et soir ; au-dessus de 30 kg : identique adultetransmission materno-fœtale : 100 mg, 5 fois/jour En perf. IV d'une heure : 1 à 2 mg/kg toutes les 4 heures
Didanosine (DDI)	Videx®	En cp, en une (privilégier le soir) ou deux prises par jour impérativement à jeun (30 min. avant un repas) ou en gél., en une ou deux prises par jour impérativement à jeun (30 min. avant un repas) : <ul style="list-style-type: none">adulte de plus de 60 kg : 400 mg/jouradulte de moins de 60 kg : 250 mg/jourenfant : 240 mg/m²/jour en début de traitement
Stavudine (D4T)	Zerit®	En deux prises quotidiennes, 1 heure avant les repas si possible ou avec un repas léger : <ul style="list-style-type: none">adulte de plus de 60 kg : 40 mg toutes les 12 heures ; de moins de 60 kg : 30 mg toutes les 12 heuresenfant de moins de 14 kg : 0,5 mg/kg toutes les 12 heures ; de 14 à 30 kg : 1 mg/kg toutes les 12 heures ; au-delà de 30 kg : identique à l'adulte
Lamivudine (3TC)	Epivir®	En une à deux prises quotidiennes, à jeun ou au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">adulte ou enfant de plus de 12 ans : 150 mg toutes les 12 heures ou 300 mg en une priseenfant de 3 mois à 12 ans : 4 mg/kg toutes les 12 heures sans dépasser 300 mg/jour
Abacavir (ABC)	Ziagen®	En une à deux prises quotidiennes, en dehors ou au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">adulte ou enfant de plus de 12 ans : 300 mg toutes les 12 heures ou 600 mg en une priseenfant de 3 à 12 ans, 8 mg/kg toutes les 12 heures sans dépasser 600 mg/jour
Emtricitabine (FTC)	Emtriva®	En une prise quotidienne, à jeun ou au cours d'un repas : <ul style="list-style-type: none">adulte : 200 mg en une priseenfant de plus de 33 kg : 6 mg/kg en une prise sans dépasser 240 mg/jour
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC)	Combivir® Lamivudine-Zidovudine Ge (Cristers, Mylan, Sandoz, Teva)	En deux prises quotidiennes, à jeun ou au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">adulte ou enfant de plus de 30 kg : 1 cp toutes les 12 heuresenfant de 14 à 30 kg : 1 demi-cp toutes les 12 heures
Lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Kivexa®	En une prise quotidienne, en dehors ou au cours des repas : adulte, 1 cp toutes les 24 heures
Zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + abacavir (ABC)	Trizivir®	En deux prises quotidiennes, en dehors ou au cours des repas : adulte, 1 cp toutes les 12 heures

Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; Ge : génériques ; gél. : gélule ; IV : intraveineuse ; perf. : perfusion.

Tous les INTI ont des demi-vies qui leur permettent d'être administrés en une prise par jour, sauf la zidovudine et la stavudine, mais ces deux INTI ne sont désormais plus prescrits en initiation de traitement.

Posologies et recommandations

Les posologies et recommandations d'usage des INsTI sont présentées dans le *tableau 3* [1,2,4].

- ◆ **Les INTI sont représentés par deux molécules** actives chimiquement proches, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et le ténofovir alafénamide fumarate (TAF). Le ténofovir alafénamide est toujours associé à d'autres molécules actives dans une même forme galénique.
- ◆ **La posologie de Viread®** (ténofovir disoproxil) (*tableau 4*) est, chez l'adulte, d'un comprimé par jour, toujours au cours d'un repas.
- ◆ **Pour Truvada®** (ténofovir disoproxil + emtricitabine), la posologie chez l'adulte est d'un comprimé par jour en une prise, au cours d'un repas, même léger.
- ◆ **Un comprimé, avec ou sans nourriture, de**

Descovy® (ténofovir alafénamide + emtricitabine) doit être pris une fois par jour.

- ◆ **Dans le cas de Genvoya®** (elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + fumarate de ténofovir alafénamide), la posologie est d'un comprimé à prendre une fois par jour, avec de la nourriture.

Interactions médicamenteuses

Les substances appartenant à cette famille d'antirétroviraux présentent moins d'interactions médicamenteuses que les autres classes de médicaments anti-VIH [2,3,5].

- ◆ **Certaines associations entre INTI ne sont pas recommandées** et ne doivent plus être prescrites : zidovudine-stavudine, didanosine-stavudine, didanosine-ténofovir. Concernant cette dernière association, le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine. Afin d'éviter la survenue d'effets indésirables, une diminution de la posologie de didanosine a été proposée de 400 à

Tableau 4. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI).		
DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Ténofovir disoproxil (TDF)	Viréad®	En une prise quotidienne, lors d'un repas : <ul style="list-style-type: none">• adulte : 1 cp toutes les 24 heures• enfant de plus de 2 ans (posologies en cuillerées-mesures [cm] en fonction du poids) : de 10 à 12 kg, 2 cm, 65 mg/jour ; de 12 à 14 kg, 2,5 cm, 82 mg/jour ; de 14 à 17 kg, 3 cm, 98 mg/jour ; de 17 à 19 kg, 3,5 cm, 114 mg/jour ; de 19 à 22 kg, 4 cm, 131 mg/jour ; de 22 à 24 kg, 4,5 cm, 147 mg/jour ; de 24 à 27 kg, 5 cm, 163 mg/jour ; de 27 à 29 kg, 5,5 cm, 180 mg/jour ; de 29 à 32 kg, 6 cm, 196 mg/jour ; de 32 à 34 kg, 6,5 cm, 212 mg/jour ; de 34 à 35 kg, 7 cm, 229 mg/jour ; de 12 à 18 ans et plus de 35 kg, 7,5 cm, 245 mg/jour

Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 5. Effets indésirables liés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INsTI).		
DCI	Effets indésirables communs	Effets indésirables spécifiques
Zidovudine	Troubles digestifs (nausées, vomissements) ; toxicité mitochondriale (acidose lactique et hépatomégalie avec stéatose) ; effet rare mais grave	Anémie, leucopénie, neutropénie ; cytopathie mitochondriale chez les nouveau-nés de mère ayant reçu l'association AZT/3TC ; intolérance digestive, asthénie, céphalées, insomnie
Didanosine		Pancréatite ; neuropathie périphérique
Stavudine		Pancréatite, lipotrophie ; neuropathie périphérique
Lamivudine		Cytopathie mitochondriale chez les nouveau-nés de mère ayant reçu l'association AZT/3TC
Abacavir		Troubles digestifs (diarrhées en plus des effets indésirables communs) ; maux de tête, fièvre, fatigue, perte de l'appétit ; hypersensibilité (3 à 5 %)
Emtricitabine		Pas d'autres effets que ceux communs aux INsTI

AZT/3TC : zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) ; DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 6. Effets indésirables liés aux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INtTI).	
DCI	Effets indésirables
Ténofovir disoproxil	Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, vertiges, asthénie, rashes cutanés, hypophosphorémie Fréquents : céphalées, douleurs abdominales, élévation de la créatininémie, hypokaliémie Rares atteintes rénales : tubulopathies et insuffisance rénale

250 mg/jour mais s'est accompagnée, chez certains patients traités par didanosine + ténofovir + éfavirenz, d'une diminution des CD4 et d'échecs virologiques, probablement liés à une puissance virologique non optimale de cette association. De même, l'association emtricitabine et lamivudine doit être déconseillée, l'emtricitabine étant le dérivé fluoré de la lamivudine.

♦ **L'association de la zidovudine à la ribavirine** n'est pas conseillée, ou justifie une surveillance accrue en raison d'une possible diminution de l'effet antiviral de la zidovudine. De plus, son association à certains médicaments ayant une toxicité sur la moelle osseuse est déconseillée ou justifie une surveillance biologique accrue (triméthoprime, chimiothérapie, interféron, ganciclovir).

De nombreux autres médicaments (acide valproïque, aspirine, cidofovir, cimétidine, codéine, dapson, indométacine, kétoprofène, lorazépam, méthadone,

morphine, naproxène, oxazépam, phénytoïne, probénécide, rifampicine) sont susceptibles d'interagir avec les INTI.

Effets indésirables

Les effets indésirables diffèrent selon les principes actifs (tableaux 5 et 6) [1-4]. Des examens médicaux et une surveillance régulière permettent d'en dépister certains. Les examens médicaux sont prescrits par le médecin en charge du parcours de santé du patient ou par le spécialiste hospitalier.

♦ **Tous les médicaments de cette famille exposent à une toxicité** (acidose) pouvant se traduire par une altération de l'état général, des douleurs musculaires, des troubles digestifs, une insuffisance rénale et une complication aiguë : l'acidose lactique. Cette dernière est devenue rare avec la commercialisation des substances les plus récentes, mais elle reste redoutable.

Tableau 7. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).		
DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Névirapine (NVP)	Viramune®	Cp : 200 mg, B/60 (6 plaquettes de 10 cp) ; B/14 (2 plaquettes de 7 cp) Cp LP : 100 mg LP, fl/90 (HOP) ; 400 mg LP, fl/30 Susp. buv. (non aromatisée) pédiatrique : 50 mg/5 mL, fl/240 mL (HOP) avec seringue graduée par 5 mL = 50 mg + adaptateur
Éfavirenz (EFV)	Sustiva®	Gél. 50 mg, B/30 ; 100 mg, B/30 ; 200 mg, B/90 Cp pel. : 600 mg, B/30 Sol. buv. : 30 mg/mL, fl/180 mL avec seringue graduée
Étravirine (ETR)	Intelence®	Cp séc. : 25 mg, fl/120 ; 100 mg, fl/120 ; 200 mg, fl/60
Rilpivirine (RVP)	Edurant®	Cp : 25 mg, fl/30
Delavirdine (DLV)	Rescriptor® (ATUn)	Cp pel. : 200 mg, B/180 (HOP)

ATUn : autorisation temporaire d'utilisation nominative ; B : boîte ; cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon ; gé. : gélule ; LP : libération prolongée ; pel. : pelliculé ; séc. : sécable ; sol. buv. : solution buvable ; susp. buv. : suspension buvable.

- ◆ **Les troubles digestifs** sont constants pour l'ensemble des INTI ; nausées et vomissements sont observés, surtout en début de traitement, puis s'estompent au fil du temps.
- ◆ **Plus spécifiquement, il convient de retenir que :**
- l'abacavir peut provoquer des réactions d'hyper-sensibilité potentiellement graves. La présence d'un marqueur génétique (allèle HLA-B*5701) chez le patient prédispose à ces réactions allergiques ; avant la prescription d'abacavir, le médecin doit demander un test sanguin destiné à rechercher ce marqueur qui, s'il est présent, contre-indique son usage ;

- la zidovudine, en plus des effets secondaires communs à la classe, peut être responsable d'anémie, de neutropénie et de leucopénie ;
- la didanosine peut entraîner des pancréatites et des neuropathies périphériques ;
- le ténofovir peut provoquer, en plus des effets secondaires communs aux INTI, des troubles rénaux (insuffisance rénale chronique, protéinurie, hyper-créatininémie), mais le ténofovir alafénamide fumarate présenterait une tolérance rénale nettement supérieure à celle du ténofovir disoproxil fumarate.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI (tableau 7) sont également des inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH mais, contrairement aux INTI, ils agissent directement, sans être phosphorylés, ce qui leur permet de rester actifs sur des souches de VIH multirésistantes aux INTI ou aux antiprotéases [2-4]. Ces agents n'agissent que sur le VIH-1.

Chimiquement très différents des INTI, les inhibiteurs non nucléosidiques ne s'incorporent pas dans la chaîne d'ADN proviral en formation, mais inhibent directement la transcriptase inverse en s'y liant de manière non compétitive, sur un site de liaison spécifique.

Une légère variation apportée par une simple mutation de la transcriptase inverse peut avoir un impact significatif sur la sensibilité du virus aux composants de cette classe, du fait de l'apparition rapide d'un haut niveau de résistance.

Les INNTI doivent donc toujours être utilisés au sein d'une multithérapie puissante, afin d'éviter l'émergence de résistances.

Indications

On compte quatre représentants dans cette classe (tableau 7) : la névirapine et l'éfavirenz, (INNTI dits

Conseils et surveillance : les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)

◆ **Une surveillance biologique régulière de la numération-formule sanguine est proposée** en début de traitement, puis tous les trois mois en moyenne en cas de bonne tolérance, ainsi qu'une surveillance des enzymes musculaires (CPK) environ tous les trois mois.

◆ **Un dosage des CPK est nécessaire** en cas de douleurs musculaires ressenties par le patient.

◆ **Bien que rarement réalisé en routine, un dosage exceptionnel des lactates** permet de confirmer ou d'infirmer les symptômes cliniques pouvant évoquer une acidose lactique.

◆ **Certains antirétroviraux, à marge thérapeutique étroite, doivent faire l'objet d'une surveillance thérapeutique pharmacologique** par dosages des concentrations sanguines, pour individualiser et optimiser leur posologie, comme pour l'émtricitabine [6].

◆ **La réalisation d'un dosage des concentrations sanguines est préconisée devant une toxicité dose-dépendante**, par exemple, en ce qui concerne la classe des INTI, une tubulopathie sous ténofovir disoproxil fumarate [6].

“de première génération”) et, plus récemment, l'étravirine et la rilpivirine (nouvelle génération).

Le principal intérêt des INNTI réside dans leur puissance antivirale et dans la durabilité de leur action [2-4]. Ils constituent, pour le traitement du VIH-1, le troisième agent à associer aux deux INTI à côté des IP, pour constituer la trithérapie. En revanche, leur usage peut être limité par l'apparition de leurs effets secondaires ou par leur tératogénicité qui contre-indique leur emploi chez les patientes enceintes (éfavirenz).

Les INNTI sont des agents à faible barrière génétique ; une seule mutation du virus suffit à entraîner un échec virologique et une résistance croisée entre les deux médicaments de première génération. L'étravirine et la rilpivirine possèdent une barrière génétique supérieure à celle de l'éfavirenz. Ces dernières molécules, qui ont un profil de tolérance acceptable, constituent désormais les INNTI de choix dans les polythérapies antirétrovirales, aussi bien pour les patients “naïfs” que ceux en échec précoce de traitement.

Les INNTI ne sont actifs que sur le VIH-1. Les experts français ne les recommandent pas en première intention chez la femme enceinte, en prévention de la transmission materno-fœtale (TMF), si d'autres choix sont possibles (INTI et IP/r). L'éfavirenz est contre-indiqué au premier trimestre de la grossesse (risque tératogène). De plus, dans cette situation, aucune étude, à l'heure actuelle, ne permet de prouver l'efficacité et l'innocuité totale de l'étravirine et de la rilpivirine.

Pharmacocinétique

Les INNTI ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une pharmacocinétique non linéaire, qui explique que l'augmentation de leurs concentrations plasmatiques ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose administrée [2].

Conseils et surveillance : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

- ◆ **Les INNTI pouvant provoquer des sensations vertigineuses**, des troubles de la concentration et une somnolence, il est recommandé aux patients d'éviter de conduire tout véhicule (professionnel et privé).
- ◆ **L'éfavirenz est responsable de troubles neurologiques** (vertiges), surtout présents le jour. Il est donc fortement conseillé de le prendre au coucher. Cependant, cette molécule induit également, chez près de la moitié des patients, un onirisme intense avec risque de cauchemars pendant les deux premières semaines de traitement. Ces perturbations s'estompent avec l'adaptation au traitement, mais le patient doit être informé de ces désagréments.
- ◆ **Le risque de développer une dépression** sous éfavirenz n'est pas rare.
- ◆ **Les patients doivent être particulièrement bien suivis** et consulter un psychiatre en cas d'apparition de troubles inhabituels de l'humeur.
- ◆ **Des dosages plasmatiques peuvent être proposés** pour l'étravirine et l'éfavirenz [6].

Leur résorption est en général bonne, jusqu'à 90 % pour la névirapine. La liaison aux protéines plasmatiques très élevée (plus de 99,5 %), sauf pour la névirapine (60 %), doit être prise en compte pour le risque d'interactions avec les médicaments à forte fixation protéique (albumine et alpha 1 glycoprotéine).

Leur métabolisme hépatique est intense, principalement oxydatif, impliquant les cytochromes P450 (3A et 2B), suivi ultérieurement d'une étape de glucurono-conjugaison. Cette particularité est la source de potentielles interactions médicamenteuses. Les INNTI sont des inducteurs des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6 (névirapine). L'élimination finale est rénale pour la névirapine et l'éfavirenz, mixte pour l'étravirine et la rilpivirine (rénale et hépatique). Leur demi-vie est comprise entre 25 et 50 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques des INNTI autorisent une administration d'une à deux unités (comprimés ou gélules) par jour, en une prise (névirapine LP, éfavirenz, rilpivirine) ou en deux prises (étravirine), à jeun ou au cours d'un repas (obligatoire pour la rilpivirine), ou encore après, selon les produits.

Les INNTI passent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel.

Posologies et recommandations

Les posologies et recommandations d'usage des INNTI sont présentées dans le *tableau 8* [2-4].

- ◆ **La prise unique quotidienne** est possible pour les quatre molécules, mais sous conditions pour deux d'entre elles. En cas d'administration en une prise journalière unique, l'étravirine doit être prescrite au dosage de 400 mg et la névirapine avec sa forme galénique à libération prolongée et uniquement en dose d'entretien.
- ◆ **Les initiations sous névirapine** nécessitent une augmentation progressive des doses en respectant un palier de 15 jours pour éviter une élévation des transaminases et le risque d'une hépatotoxicité médicamenteuse.

Interactions médicamenteuses

- ◆ **La métabolisation hépatique des INNTI** par des iso-enzymes du cytochrome P450, est à l'origine d'interactions médicamenteuses [5].
- ◆ **Les associations** avec les contraceptifs oraux, le kétoconazole (précaution aussi avec les autres azolés) et le saquinavir sont contre-indiquées. Celles avec l'indinavir (désormais très peu utilisé), le ritonavir (surveillance des transaminases), la rifampicine (augmentation des doses des INNTI), la méthadone et les opioïdes, la ciclosporine et les médicaments antivitaminaires K (risque de diminution de leur activité) sont possibles mais requièrent des précautions.

Tableau 8. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Névirapine (NVP)	Viramune®	À dose progressive, à jeun ou au cours des repas : <ul style="list-style-type: none">adulte : 200 mg pendant 14 jours, puis 200 mg 2 fois/jourenfant de 2 mois à 8 ans : 4 mg/kg/jour pendant 14 jours, puis 4 mg/kg 2 fois/jour sans dépasser 400 mgenfant de 8 à 16 ans : 4 mg/kg/jour pendant 14 jours, puis 7 mg/kg 2 fois/jour sans dépasser 400 mg
Éfavirenz (EFV)	Sustiva®	En une prise quotidienne le soir au coucher avec ou sans nourriture : <ul style="list-style-type: none">adulte : 600 mg/jourenfant de plus 13 kg : de 13 à 15 kg, 200 mg/jour ; de 15 à 20 kg, 250 mg/jour ; de 20 à 25 kg, 300 mg/jour ; de 25 à 32 kg, 350 mg/jour ; de 32 à 40 kg, 400 mg/jour ; plus de 40 kg, 600 mg/jour (identique à l'adulte)
Étravirine (ETR)	Intelence®	En deux prises quotidiennes après un repas : <ul style="list-style-type: none">adulte : 200 mg 2 fois/jourenfant de plus de 6 ans et de plus de 16 kg : de 16 à 20 kg, 100 mg 2 fois/jour ; de 20 à 25 kg, 125 mg 2 fois/jour ; de 25 à 30 kg, 150 mg 2 fois/jour ; plus de 30 kg, 200 mg 2 fois/jour (identique à l'adulte)
Rilpivirine (RPV)	Edurant®	En une prise quotidienne au cours d'un repas : adulte ou enfant de plus de 12 ans, 25 mg 1 fois/jour
Delavirdine (DLV)	Rescriptor® (ATUn)	En trois prises par jour avec ou sans nourriture, et de préférence avec des boissons acides (jus d'orange) : adulte, 400 mg 3 fois/jour

ATUn : autorisation temporaire d'utilisation nominative ; DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 9. Effets indésirables liés aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

DCI	Effets indésirables communs	Effets indésirables spécifiques
Névirapine	Élévation des transaminases	Réactions allergiques : éruptions cutanées avec prurit localisées au tronc, à la face et aux membres ; cas de syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell ; augmentation des gamma-GT, de la bilirubine totale, des phosphatases alcalines ; cas d'ictères, d'insuffisance hépatique et d'hépatites fulminantes ; granulocytopénies Attention aux signes d'hypersensibilité : éruption cutanée, fièvre, cloques sur la peau ou dans la bouche, œdème, inflammation de l'œil, douleurs musculaires (arrêt immédiat du traitement et consultation médicale)
Éfavirenz		Troubles du système nerveux (vertiges, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, cauchemars, céphalées, ataxie, confusion) ; troubles de l'humeur (idées suicidaires, comportement irascible) ; nausées, fatigue ; éruptions cutanées, réactions allergiques ; élévation des gamma-GT, amylase sérique, cholestérol total ; faux positifs au test aux cannabinoïdes
Étravirine		Toxicité cutanée
Rilpivirine		Très fréquents : céphalées, vertiges, insomnie, nausées, hypercholestérolémie Fréquents : asthénie, anorexie, dépression, somnolence, éruption cutanée, anémie, neutropénie, thrombopénie
Delavirdine		Rash cutané maculopapulaire avec prurit, érythème, voire fièvre ; toxicité hépatique, rénale ; toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombocytopénie)

DCI : dénomination commune internationale.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ne sont pas recommandés avec une prescription simultanée de rilpivirine.

Effets indésirables

Les effets indésirables diffèrent selon les substances (tableau 9) [2-4], mais certains sont souvent retrouvés :

- des troubles cutanés, survenant en général au cours des deux premières semaines, à types d'éruptions maculo-papuleuses bénignes, disparaissant après un mois de traitement, ou, plus rarement, des éruptions cutanées sévères, avec cas de syndrome de Lyell ;
- des troubles neuropsychiques, constatés dès les premiers jours mais disparaissant souvent en trois à quatre semaines, tels que somnolence et sensations

vertigineuses, troubles de la concentration, fatigue, céphalées, réactions de type psychotique rares (surtout avec l'éfavirenz) ;

- des troubles divers : nausées, diarrhées ; élévation des transaminases, du cholestérol, des triglycérides.
- La névirapine peut induire des réactions cutanées sévères et des hépatites mettant en jeu le pronostic vital.

Inhibiteurs de l'aspartyl protéase

La protéase du VIH est une enzyme virale. Elle possède un rôle central dans le cycle de réplication du virus en réalisant le clivage protéolytique de différents précurseurs peptidiques [2-4]. Cette action permet la production à la fois de protéines structurelles et fonctionnelles, nécessaires et indispensables à la formation de nouveaux virus.

Tableau 10. Inhibiteurs de l'aspartyl protéase (IP).		
DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Ritonavir (RTV)	Norvir®	Cp : 100 mg, fl/30 Sol. buv. (arôme caramel) : 80 mg/mL, fl/90 mL avec seringue doseuse graduée de 0,8 à 7,5 mL (7,5 mL = 600 mg)
Saquinavir (SQV-hgc)	Invirase®	Gél. : 200 mg, fl/270 Cp pel. : 500 mg, fl/120
Indinavir (IDV)	Crixivan®	Gél. : 200 mg, B/360 ; 400 mg, B/90 et B/180
Fosamprénavir (FPV)	Telzir®	Cp pel. : 700 mg, fl/60 Sol. buv. : 50 mg/mL, fl/225 mL, seringue orale 10 mL
Lopinavir/ ritonavir (LPV/RTV ou LPV/r)	Kalétra®	Cp pel. : 200 mg/50 mg, B/120 (plaquettes de 12) ; 100 mg/25 mg, B/60 Sol. alcoolique buv. : 80 mg (LPV)/20 mg (RTV)/mL (arôme barbe à papa), 5 fl/60 mL + 5 seringues pour administration orale graduées par 0,1 mL (1 mL = 80 mg LPV et 20 mg RTV)
Atazanavir (ATZ)	Reyataz®	Gél. : 150 mg, 10 plaquette/6 ; 200 mg, 10 plaquette/6 ; 300 mg, fl/30
Tipranavir (TPV)	Aptivus®	Cap. molles : 250 mg, fl/120 Sol. buv. : 100 mg/mL, fl/95 mL, seringue pour voie orale 5 mL + adaptateur (HOP)
Darunavir (DRV)	Prezista®	Cp pel. : 75 mg, fl/480 ; 150 mg, fl/240 ; 400 mg, fl/60 ; 600 mg, fl/60 ; 800 mg, fl/30 Sol. buv. : 100 mg/mL (arôme fraise), fl/100 mL avec pipette doseuse 6 mL

B : boîte ; Cap. : capsule ; cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon ; gél. : gélule ; HOP : spécialité dispensée uniquement en pharmacie hospitalière ; pel. : pelliculé ; sol. buv. : solution buvable.

Les IP (*tableau 10*) sont tous des peptidomimétiques, en dehors du tipranavir qui est un inhibiteur non peptidique. Ils se fixent sur le site actif de la protéase virale, l'empêchant de catalyser le clivage des polypeptides Gag et Pol du virus. La maturation protéique étant altérée, les virions formés sont inactifs et non infectieux. Ces agents sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2. La protéase virale peut cependant muter, entraînant une forte résistance croisée à l'ensemble de la classe, mais moindre avec les molécules les plus récentes (darunavir, atazanavir).

Indications

Cette classe regroupe huit molécules actives, l'amprénavir et le nelfinavir n'étant plus commercialisés (*tableau 10*) [2-4].
Le saquinavir, première molécule historique de la classe, et l'indinavir ne doivent plus être prescrits en première intention. De plus, le ritonavir ne doit plus être utilisé comme antirétroviral mais comme un "booster" en raison de ses propriétés puissantes d'inhibition enzymatique du

cytochrome P450. Associé aux autres IP, à faible dose (100 à 200 mg, une à deux fois par jour), il permet d'optimiser les concentrations plasmatiques de l'IP associé. Les nouvelles molécules (darunavir, tipranavir) possèdent un profil de tolérance nettement supérieur aux autres IP, y compris le lopinavir, ce qui en fait des molécules de préférence.
Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2, et ne créent pas de résistance croisée avec les inhibiteurs de la transcriptase inverse de types INTI et INNTI auxquels ils sont associés pour constituer la trithérapie recommandée par les experts. Pendant la grossesse, compte tenu du risque accru de diabète, les IP à privilégier sont ceux pour lesquels des données cliniques rassurantes existent comme le lopinavir/r (associé au ritonavir comme booster) et l'atazanavir/r. Cependant, la forme suspension buvable du lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool. Il existe peu ou pas de données de toxicité/tolérance pour le darunavir/r et le tipranavir. Enfin, l'indinavir, le fosamprénavir et le saquinavir/r ne doivent plus être utilisés.

Pharmacocinétique

Comme pour les INNTI, la pharmacocinétique des IP est complexe, car la relation dose administrée/concentration plasmatique n'est pas linéaire [2-4].
Leur biodisponibilité varie selon la molécule, mais reste relativement médiocre et très fortement dépendante de la prise d'aliments et/ou de boissons. Cette particularité s'explique par un métabolisme partiel dans les entérocytes, l'action des transporteurs d'efflux et un effet de premier passage hépatique. Les IP sont métabolisés intensément dans le foie par les cytochromes CYP-P450-3A (CYP3A4 et CYP3A5)

Conseils et surveillance : les inhibiteurs de l'aspartyl protéase (IP)

- ◆ Une surveillance thérapeutique pharmacologique (dosage des concentrations plasmatiques) peut parfois être jugée nécessaire en raison de la barrière génétique faible des IP au virus.
- ◆ Les mutations primaires de résistance diffèrent selon les antiprotéases et la résistance à une molécule est la conséquence d'un cumul de mutations. Des taux sanguins insuffisants exposent au risque de mutations alors que des taux trop élevés majorent le risque d'effets indésirables [6].
- ◆ L'indinavir, l'atazanavir, le lopinavir, le ritonavir et le darunavir sont régulièrement dosés.

Tableau 11. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs de l'aspartyl protéase (IP).		
DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Ritonavir (RTV)	Norvir®	Utilisé comme booster pharmacocinétique : adulte, 100 à 200 mg 1 à 2 fois/jour selon l'antiprotéase associée Utilisé comme antirétroviral : <ul style="list-style-type: none">adulte et enfant de plus de 12 ans : 600 mg 2 fois/jour, soit 1 200 mgenfant de 2 à 12 ans : 350 mg/m² 2 fois/jour sans dépasser 600 mg/jour
Saquinavir (SQV-hgc)	Invirase®	En trois prises quotidiennes toujours aux repas ou dans les 2 heures qui suivent : adulte et enfant de plus de 16 ans, 600 mg toutes les 8 heures, soit 1 800 mg En deux prises quotidiennes avec booster toujours aux repas ou dans les 2 heures qui suivent : adulte et enfant de plus de 16 ans, 1 000 mg toutes les 12 heures, soit 2 000 mg avec 100 mg de ritonavir par prise
Indinavir (IDV)	Crixivan®	En trois prises quotidiennes espacées de 8 heures impérativement à jeun (1 heure avant les repas ou 2 heures après avec hydratation indispensable) : <ul style="list-style-type: none">adulte : 800 mg toutes les 8 heures, soit 2 400 mgenfant de plus de 4 ans : 500 mg/m²/prise toutes les 8 heures sans dépasser 800 mg/jour En deux prises quotidiennes sans contraintes par rapport au repas : <ul style="list-style-type: none">adulte, 800 mg toutes les 12 heures, associés avec 200 mg de ritonavir
Fosamprenavir (FPV)	Telzir®	En deux prises quotidiennes, à jeun ou au cours d'un repas : adulte, 700 mg toutes les 12 heures, associés à 100 mg de ritonavir à chaque prise
Lopinavir/Ritonavir (LPV/ RTV ou LPV/r)	Kalétra®	En deux prises quotidiennes, à dose progressive sur 4 jours, toujours au cours d'un repas : <ul style="list-style-type: none">adulte et enfant de plus de 12 ans : 2 cp ou 5 mL de sol. buv. 2 fois/jourenfant de plus de 2 ans : 2,9 mL/m² 2 fois/jour
Atazanavir (ATZ)	Reyataz®	En une prise quotidienne, toujours au cours d'un repas : adulte, 300 mg toutes les 24 heures, associés à 100 mg de ritonavir à chaque prise
Tipranavir (TPV)	Aptivus®	En deux prises quotidiennes, toujours au cours d'un repas : adulte, 300 mg 2 fois/jour associés à 200 mg de ritonavir à chaque prise
Darunavir (DRV)	Prezista®	En une prise quotidienne, au cours d'un repas : <ul style="list-style-type: none">adulte naïf de traitement : 800 mg 1 fois/jour en association avec 150 mg de cobicistat 1 fois/jour ou du ritonavir 100 mgenfant naïf de traitement : de 15 à 30 kg, 600 mg + 100 mg de ritonavir ; de 30 à 40 kg, 675 mg + 100 mg de ritonavir ; plus de 40 kg, identique à l'adulte En deux prises quotidiennes au cours d'un repas : <ul style="list-style-type: none">adulte prétraité : 600 mg 2 fois/jour en association avec 100 mg de ritonavirenfant prétraité : de 15 à 30 kg, 375 mg + 100 mg de ritonavir 2 fois/jour ; de 30 à 40 kg, 450 mg + 100 mg de ritonavir 2 fois/jour ; plus de 40 kg, identique à l'adulte

Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; sol. buv. : solution buvable.

pour lesquels ils ont une forte affinité et possèdent des propriétés inhibitrices enzymatiques. Leur élimination finale est mixte dans les fèces et les urines. L'association des IP au ritonavir à faible dose (à action inhibitrice enzymatique) entraîne une augmentation de leur biodisponibilité et ralentit leur élimination. Les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 15 heures.

Posologies et recommandations

Les posologies et recommandations d'usage des IP sont présentées dans le *tableau 11* [2-4].

♦ **En dehors de l'atazanavir**, tous les IP doivent désormais être "boostés". Les derniers IP associés au ritonavir (darunavir/r ou atazanavir/r) permettent une nette simplification des prises par rapport aux premières générations : prise unique quotidienne, nombre réduit de comprimés, moindre dose de booster (ritonavir) et meilleure tolérance digestive.

♦ **L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir peut être envisagée**, à la dose de 400 mg/jour. L'objectif est d'améliorer la tolérance du traitement par le retrait du

ritonavir responsable d'hyperbilirubinémie, de troubles digestifs et d'hyperlipémie.

Interactions médicamenteuses

♦ **Les interactions, très nombreuses**, sont dues principalement aux caractéristiques pharmacocinétiques des IP [5]. Ils sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP-P450-3A4 (simvastatine et atorvastatine) en raison du risque augmenté de rhabdomyolyse, mais leur association est possible avec la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine (pas d'interaction avec le CYP-P450). Malgré son coût plus élevé, la rosuvastatine est privilégiée à la posologie de 10 mg/jour.

♦ **L'association de l'atazanavir et d'IPP** n'est pas recommandée. L'association avec d'autres inhibiteurs et/ou inducteurs enzymatiques doit être prise en compte systématiquement, y compris avec le jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP-P450) et le millepertuis (inducteur enzymatique).

Effets indésirables

Les effets indésirables des IP sont présentés dans le *tableau 12* [2-4].

Tableau 12. Effets indésirables liés aux inhibiteurs de l'aspartyl protéase (IP).		
DCI	Effets indésirables communs	Effets indésirables spécifiques
Ritonavir	Lipodystrophie (redistribution de la masse grasse corporelle avec diminution de la graisse périphérique sous-cutanée, augmentation de la graisse intra-abdominale et accumulation de la graisse mammaire et rétrocervicale) ; troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, flatulences, douleurs abdominales, dyspepsie) ; anomalies du métabolisme glucidolipidique (hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hyperglycémie, démasquage d'un diabète, résistance à l'insuline) ; augmentation des saignements chez les patients hémophiles	Paresthésie péri-buccale, neuropathies périphériques sensitives ; céphalées, vertiges, asthénie ; altération du goût ; érythème, vasodilatation ; élévation des transaminases, risque de pancréatite, hépatite, hyperuricémie
Saquinavir		Céphalées, paresthésie, neuropathies périphériques ; rashes, prurits, fièvre ; élévation des transaminases, pancréatite, lithiase rénale, érythème, thrombocytopénie, déshydratation, syndrome de Stevens-Johnson
Indinavir		Peau sèche, rashes cutanés ; céphalées, paresthésies buccales, dysgueusie ; lithiase des voies urinaires (correction par apport hydrique et acidification de surines par chlorure d'ammonium et interruption temporaire de traitement) ; augmentation des transaminases, de la bilirubine, diminution des polynucléaires neutrophiles
Fosamprenavir		Céphalées, tremblements, paresthésies buccale et péri-buccale, troubles du sommeil et de l'humeur ; élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, hyperamylasémie ; rashes cutanés
Lopinavir/ritonavir		Diarrhées fréquentes ; asthénie, somnolence, céphalées ; élévation des transaminases, gamma-GT, amylases
Atazanavir		Effets communs aux IP absents ; hyperbilirubinémie ; rashes cutanés, céphalées ; troubles digestifs (diarrhées, nausées, flatulences, vomissements, dyspepsie)
Tipranavir		Céphalées, tremblements, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, fatigue ; toxicité hépatique (hépatite, insuffisance hépatique, élévation des transaminases, hyperamylasémie, hyperbilirubinémie)
Darunavir		Éruptions cutanées ; troubles du système nerveux ; céphalées, maux de tête, vertiges ; rares troubles cardiaques (tachycardies, dilatation) ; douleurs articulaires, ostéoporose ; douleur lors de la miction, insuffisance rénale

DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 13. Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls.		
DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Raltégravir (RAL)	Isentress®	Cp à croquer : 25 mg, fl/60 Cp séc. : 100 mg, fl/60 Cp pel. : 400 mg, fl/60 Granulés pour susp. buv. : 100 mg, B/60 sachets, 2 seringues doseuses de 5 mL pour administration orale et 2 gobelets mélangeurs
Dolutégravir (DTG)	Tivicay®	Cp pel. : 50 mg, fl/30

B : boîte ; cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon ; pel. : pelliculé ; séc. : sécable ; susp. buv. : suspension buvable.

- ◆ **Différents effets indésirables sont communs aux IP**, mais avec une incidence variable selon la molécule : troubles du métabolisme glucido-lipidique (diabète sucré, hyperlipidémie), lipodystrophie (troubles de la répartition des graisses avec accumulation au niveau abdominal ou cervical, bosse de bison, perte des graisses au niveau des membres inférieurs et de la face).
- ◆ **Certains effets indésirables sont propres à un ou plusieurs IP** : troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales) avec le lopinavir, lithiase rénale avec l'indinavir et l'atazanavir. Un ictère scléral (yeux jaunes) est fréquent sous atazanavir, indinavir ou saquinavir mais, la plupart du temps, il ne traduit pas d'anomalie hépatique grave.
- ◆ **Le saquinavir ne doit plus être utilisé** en raison de son potentiel arythmogène lié à l'allongement du segment QT (précaution avec le lopinavir qui a ce même effet).

Inhibiteurs de l'intégrase

Les INI (tableau 13) bloquent l'intégration de l'ADN

provincial dans le génome de la cellule infectée. Les INI sont actifs sur le VIH-1 [2-4].

Indications

La classe des inhibiteurs de l'intégrase, ou anti-intégrases, comprend à l'heure actuelle trois molécules ciblant l'enzyme : l'élvitégravir, le raltégravir, le dolutégravir (tableau 13) [2-4].

Le raltégravir, premier inhibiteur historique de l'intégrase, est utilisé dans le cadre d'une combinaison de médicaments de première intention ou encore dans une association plus complexe destinée aux patients déjà traités. Le deuxième inhibiteur de l'intégrase, l'élvitégravir, est l'une des composantes :

- avec le ténofovir disoproxil fumarate et l'emtricitabine, d'une combinaison : Stribild® ;
- avec le ténofovir alafénamide fumarate et l'emtricitabine, d'une autre combinaison : Genvoya®.

Dans la composition de ces deux dernières spécialités (Stribild® et Genvoya®), un nouveau principe actif, appelé

Tableau 14. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls.

DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Raltégravir (RAL)	Isentress®	En deux prises par jour à jeun ou au cours d'un repas : adulte et adolescent de plus de 12 ans de 20 à 28 kg, 150 mg 2 fois/jour ; de 28 à 40 kg, 200 mg 2 fois/jour ; plus de 40 kg, 300 mg 2 fois/jour Attention les doses contenues dans les comprimés et dans les comprimés à croquer ne sont pas équivalentes
Dolutégravir (DTG)	Tivicay®	En une prise par jour à jeun ou au cours d'un repas : adulte sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase et adolescents de plus de 12 ans, 50 mg 1 fois/jour En deux prises par jour à jeun ou au cours d'un repas : adulte avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase, 50 mg 2 fois/jour

DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 15. Posologies et recommandations d'administration des associations de différentes classes d'antirétroviraux.

DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Ténofovir disoproxil (TDF) + emtricitabine (FTC) + rilpivirine (RVP)	Eviplera®	En une prise quotidienne à jeun le soir au coucher : adulte, 1 cp/jour
Ténofovir disoproxil (TDF) + emtricitabine (FTC) + éfavirenz (EFV)	Atripla®	En une prise quotidienne toujours au cours d'un repas : adulte, 1 cp/jour
Dolutégravir (DTG) + abacavir (ABC) + lamivudine (3TC)	Triumeq®	En une prise quotidienne à jeun ou au cours d'un repas : adulte et adolescent de plus de 12 ans et de plus de 40 kg, 1 cp/jour
Elvitégravir (EVG) + cobicistat (COBI) + emtricitabine (FTC) + fumarate de ténofovir alafénamide (TAF)	Genvoya®	En une prise quotidienne avec de la nourriture : adulte et adolescent de plus de 12 ans et de plus de 35 kg, 1 cp/jour
Elvitégravir (EVG) + cobicistat (COBI) + emtricitabine (FTC) + ténofovir disoproxil (TDF)	Stribild®	En une prise quotidienne au cours d'un repas avec de la nourriture grasse : adulte, 1 cp/jour

cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale.

cobicistat, a été intégré comme agent de potentialisation ou “booster”. Le cobicistat autorise une seule prise journalière de Stribild® et de Genvoya®, mais n’est pas exempt d’inconvénients car il interagit avec de nombreux autres médicaments.

Le dolutégravir est le dernier inhibiteur de l'intégrase commercialisé à ce jour. Il offre des avantages certains par rapport aux premières molécules de cette classe, à savoir :

- une monoprise quotidienne sans requérir d’agent potentialisateur ;
- une administration simplifiée ne nécessitant pas de prise alimentaire concomitante ;
- une meilleure tolérance.

Le dolutégravir est par ailleurs une alternative à l’élvitégravir ou au raltégravir contre des souches du VIH ayant acquis une résistance.

Posologies et recommandations d'usage

Les posologies et recommandations d'usage des INI sont présentées dans le *tableau 14*, et dans le *tableau 15* pour les associations [2-4].

La posologie biquotidienne du raltégravir peut être considérée comme un désavantage car, à l’époque actuelle, il existe plusieurs options offrant une combinaison intégrale dans un seul comprimé. Il reste que le raltégravir a le mérite de très peu interagir avec les autres médicaments

et d’être relativement bien toléré. Pour les deux autres molécules, la monoprise est quotidienne.

Interactions médicamenteuses

♦ **Le raltégravir** n’est pas un substrat des iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP450) [5]. Il n’a pas d’effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, ni d’effet inducteur sur le CYP3A4. Il n’inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P (Pgp). Il n’est donc pas attendu d’interaction médicamenteuse entre le raltégravir et les médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P. En revanche, le raltégravir étant principalement métabolisé par l’UDP-glucuronosyl-transférase (UGT1A1), il doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l’UGT1A1 (comme la rifampicine ; passer alors la posologie à 800 mg de raltégravir) et de puissants inhibiteurs de l’UGT1A1 (comme l’atazanavir). Par ailleurs, l’administration concomitante de raltégravir avec des acides, contenant de l’aluminium et/ou du magnésium, n’est pas recommandée en raison d’un phénomène de chélation et d’une diminution de son absorption.

♦ **Le dolutégravir** est également un substrat de l’UGT1A3, de l’UGT1A9, du CYP3A4 et de la Pgp. Par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la

Conseils et surveillance : les inhibiteurs de l'intégrase (INI)

- ◆ **Les comprimés à croquer et la suspension buvable d'Isentress®** peuvent être administrés avec ou sans aliments.
- ◆ **Tivicay® peut également être pris avec ou sans nourriture**, néanmoins, en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, cette spécialité doit préférentiellement être ingérée en mangeant afin d'augmenter l'exposition plasmatique au dolutégravir.
- ◆ **Les spécialités Genvoya® et Stribild® doivent être prises une fois** par jour, par voie orale, avec de la nourriture.
- ◆ **L'élvitégravir peut être dosé également** et faire l'objet d'une surveillance thérapeutique pharmacologique.

concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique : carbamazépine, millepertuis, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine. En revanche, le dolutégravir augmente les concentrations sériques de la metformine pouvant majorer le risque d'acidose lactique. Cette association demande une adaptation posologique du dolutégravir.

◆ **L'élvitégravir** n'est pas un principe actif utilisé seul, mais associé au ténofovir (TAF), à l'emtricitabine ainsi qu'à un booster : le cobicistat. Les spécialités Genvoya® et Stribild® ne doivent donc pas être administrées conjointement à des médicaments contenant du ténofovir (sous forme de fumarate), de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B. Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier, d'où son effet booster. Le cobicistat est également un faible inhibiteur du CYP2D6. Les médicaments inhibant le CYP3A peuvent réduire la clairance du cobicistat, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du cobicistat. La co-administration de Genvoya® ou de Stribild® avec des médicaments métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui peut être associé à un risque d'effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital tels que :

- vasospasme ou ischémie périphérique sous dérivés de l'ergot de seigle ;
- rhabdomyolyse avec une statine ;
- sédation prolongée ou accrue, ou encore dépression respiratoire avec une benzodiazépine (midazolam ou triazolam, par exemple).

La co-administration de Genvoya® ou de Stribild® avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinine, le pimozide, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée. Celle de Genvoya® ou de Stribild® avec certains médicaments inducteurs du CYP3A, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la rifampicine,

la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, peut provoquer une baisse significative des concentrations plasmatiques de cobicistat et résulter en une perte d'effet thérapeutique avec un risque de développement de résistances.

Effets indésirables

Les effets indésirables des INI sont présentés dans le *tableau 16* [2-4].

◆ **Les effets secondaires communs des INI** (raltégravir, élvitégravir et dolutégravir) sont principalement digestifs : nausées, céphalées, vomissements et diarrhées, douleurs abdominales, flatulences. Quelques augmentations des transaminases et des CPK sont également signalées.

◆ **Une réaction allergique (hypersensibilité) a été rapportée chez certaines personnes prenant du raltégravir** : fièvre, malaise général ou extrême fatigue ; douleurs musculaires ou articulaires ; cloques sur la peau ; aphtes buccaux, gonflement des yeux, des lèvres, de la bouche ou du visage.

Inhibiteurs de fusion

Le seul représentant de la classe des IF est l'enfuvirtide (T-20) (*tableau 17*) [4]. Il s'agit d'un peptide de synthèse comportant 36 acides aminés qui, du fait de son homologie de séquence avec une région (HR2) de la gp41, se fixe dans le milieu extracellulaire à la gp41 du VIH-1. Cette fixation entraîne l'inhibition du réarrangement structural en épingle à cheveu, bloquant ainsi l'entrée du VIH dans les cellules T4.

Indications

L'enfuvirtide n'est actif que sur le VIH-1 [2-4]. Il n'est désormais prescrit que dans des circonstances rares et particulières, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance à ces mêmes traitements.

Pharmacocinétique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfuvirtide sont une forte liaison aux protéines plasmatiques (supérieure à 90 %) [2-4]. Son élimination se fait par catabolisme protidique et sa demi-vie plasmatique est courte (inférieure à quatre heures).

Posologies

Les posologies et recommandations d'usage des IF sont présentées dans le *tableau 18* [2-4].

Tableau 16. Effets indésirables liés aux inhibiteurs de l'intégrase (INI).

DCI	Effets indésirables communs	Effets indésirables spécifiques
Raltégravir	Troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, flatulences, douleurs abdominales) ; élévation des transaminases et/ou des CPK ; céphalées, vertiges ;	Arthralgies ; augmentation de la bilirubine et de la lipase ; constipation
Dolutégravir	insomnie, rêves anormaux ; prurit	Fatigue ; réactions d'hypersensibilité ; syndrome de restauration immunitaire
Elvitégravir		Asthénie

CPK : créatine phosphokinase ; DCI : dénomination commune internationale.

Conseils et surveillance : les inhibiteurs de fusion (IF)

- ◆ L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui s'administre par voie sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen à des endroits différents à chaque administration afin d'éviter les nécroses locales.
- ◆ Les injections sont douloureuses, pouvant justifier l'emploi d'un anesthésique local en dispositif transdermique.

Conseils et surveillance : les inhibiteurs du récepteur CCR5 (anti-CCR5)

- ◆ Les comprimés de maraviroc doivent impérativement être avalés en entier avec de l'eau aux mêmes heures chaque jour, et il faut donc respecter l'horaire établi le plus fidèlement possible.
- ◆ Le maraviroc peut faire l'objet d'une surveillance thérapeutique pharmacologique (dosages sanguins).

L'enfuvirtide s'administre en deux injections sous-cutanées par jour. Les doses sont ajustables en fonction de l'âge et du poids du patient.

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 administrés en association [5]. En pratique, l'enfuvirtide n'a pas de résistance croisée avec les autres antirétroviraux auxquels il peut être associé pour une synergie d'action.

Effets indésirables

Les effets indésirables des IF sont présentés dans le tableau 19 [2-4].

- ◆ L'enfuvirtide est un médicament qui entraîne des réactions locales aux sites d'administration : douleurs intenses, prurits, gênes, indurations, ecchymoses, kystes sont des effets secondaires rencontrés plus ou moins fréquemment.

- ◆ Au niveau systémique, des effets secondaires métaboliques (dyslipidémies, hyperglycémie), infectieux (sinusites, pneumonies...), neurosensoriels (cauchemars, insomnies) et musculo-squelettiques sont également rencontrés sous enfuvirtide.

Inhibiteurs du récepteur CCR5

Le maraviroc est le seul représentant de la classe des anti-CCR5 (tableau 17) [2-4]. Il s'agit d'un inhibiteur d'entrée du virus dans les cellules de l'hôte. Cette molécule empêche le VIH de pénétrer dans les cellules, en se fixant de façon sélective au récepteur CCR5 aux chimiokines. Le CCR5 est l'un des deux corécepteurs du VIH, le second étant le CXCR4.

Indications

Celsentri® (maraviroc) est prescrit, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, uniquement dans le traitement de l'infection par le VIH-1, à tropisme détecté CCR5, chez l'adulte déjà prétraité par des antirétroviraux [2-4].

Tableau 17. Inhibiteur du récepteur CCR5 (maraviroc) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide).

DCI et sigle	Nom commercial	Formes galéniques, dosages disponibles et conditionnement
Maraviroc (MVC)	Celsentri®	Cp Cp pel. 150 mg : plaquette/60 Cp pel. 300 mg : plaquette/60
Enfuvirtide (EFV)	Fuzeon®	Poudre injectable FI 90 mg

Cp : comprimé ; DCI : dénomination commune internationale ; fl : flacon. ; pel. : pelliculé.

Tableau 18. Posologies et recommandations d'administration des inhibiteurs du récepteur CCR5 (maraviroc) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide).

DCI et sigle	Nom commercial	Posologies usuelles et conseils de prise
Maraviroc (MVC)	Celsenti®	En deux prises par jour à jeun ou au cours d'un repas : adulte, 150 mg, 300 mg ou 600 mg 2 fois/jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés
Enfuvirtide (EFV)	Fuzeon®	En deux injections par jour par voie sous-cutanée : <ul style="list-style-type: none">• adulte et adolescent de plus de 16 ans : 90 mg 2 fois/jour ;• enfant de plus de 6 ans : de 11 à 15,6 kg, 27 mg 2 fois/jour ; de 15,6 à 20,1 kg, 36 mg 2 fois/jour ; de 20,1 à 24,6 kg, 45 mg 2 fois/jour ; de 24,6 à 29,1 kg, 54 mg 2 fois/jour ; de 29,1 à 33,6 kg, 63 mg 2 fois/jour ; de 33,6 à 38,1 kg, 72 mg 2 fois/jour ; de 38,1 à 42,6 kg, 81 mg 2 fois/jour ; plus de 42,6 kg, 90 mg 2 fois/jour

DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 19. Effets indésirables liés aux inhibiteurs du récepteur CCR5 (maraviroc) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide).

DCI	Effets indésirables
Maraviroc	Fréquents : asthénie, insomnie, dépression, anorexie, troubles digestifs, élévation des enzymes hépatiques, anémie Rares : angine de poitrine, hépatite, atteinte rénale, augmentation du risque de tumeurs bénignes ou malignes
Enfuvirtide	Très fréquents : réactions au point d'injection pouvant entraîner l'arrêt du traitement, indurations, prurits, ecchymoses ; céphalées insomnies Fréquents : troubles digestifs, dysgueusie, perte de poids et/ou d'appétit, asthénie, anxiété, dépression, neuropathies périphériques, cauchemars, insomnies, syndrome pseudo-grippal, pneumonies, sinusites, douleurs dorsales et crampes, dyslipidémie, hyperglycémie Rares réactions allergiques systémiques

DCI : dénomination commune internationale.

Références

[1] Vital Durant D. Dorosz. Guide pratique des médicaments 2016. Paris: Maloine; 2015.

[2] Dictionnaire Vidal 2017. Issy-les-Moulineaux : Vidal; 2016.

[3] Thériaque. Bienvenue sur banque de donnée sur les médicaments Thériaque. www.theriaque.org

[4] Actions traitements. www.actions-traitements.org

[5] HIV Drug Interactions. www.hiv-druginteractions.org

[6] Catalogue des examens biologie et pathologie du CHU de Bordeaux. https://catalogue-biologiepathologie.chu-bordeaux.fr

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Un test sanguin de tropisme au CCR5 est obligatoire avant toute initiation du traitement. Le test utilisé, Trofile®, est un test phénotypique à virus recombinants. Il n'est réalisé que dans un laboratoire de la société Monogram, située aux États-Unis, ce qui nécessite l'envoi des échantillons plasmatiques dans ce pays, posant donc des problèmes organisationnels. Le délai de rendu du résultat est en moyenne de trois semaines.

Pharmacocinétique

Le maraviroc est un substrat de la pompe d'efflux P-glycoprotéine (Pgp) et sa cinétique d'absorption n'est pas linéaire [2-4]. Il se lie à 76 % aux protéines plasmatiques. Il est principalement métabolisé par le foie et la principale enzyme responsable de son métabolisme est l'iso-enzyme CYP-P450-3A4. La clairance rénale contribue pour moins de 25 % à sa clairance totale.

Posologies

Les posologies et recommandations d'usage des Anti-CCR5 sont présentées dans le *tableau 18* [2-4]. La dose recommandée de Celsenti® est de 150, 300 ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés.

Interactions médicamenteuses

- ◆ **L'adaptation des doses est nécessaire** lorsque le maraviroc est pris simultanément avec d'autres médicaments anti-VIH, du fait de son métabolisme hépatique [5].
- ◆ **Le kétoconazole per os, l'itraconazole et la clarithromycine, inhibiteurs enzymatiques, augmentent** les concentrations sériques de maraviroc. La rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis, inducteurs enzymatiques, entraînent une diminution de ses concentrations plasmatiques. Dans les deux cas, une adaptation posologique est obligatoire.

Effets indésirables

- Les effets indésirables des anti-CCR5 sont présentés dans le *tableau 19* [2-4].
- ◆ **Les effets indésirables fréquents** sont les suivants : nausées, vomissements, dysgueusie, diarrhées, asthénie.
 - ◆ **Des effets plus rares sont également relevés** : troubles hépatiques, réactions allergiques y compris éruptions cutanées entraînant des démangeaisons (rash), douleurs abdominales du côté droit. ▀

Stratégie thérapeutique dans l'infection à virus de l'immunodéficience humaine

Le premier traitement antirétroviral, qui fait appel à une trithérapie, doit être mis en route le plus précocement possible après le diagnostic de contamination. Dès lors que la charge virale est indétectable, son optimisation peut être proposée au patient. Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans l'observance médicamenteuse.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - conseil officinal ; stratégie thérapeutique ; trithérapie antirétrovirale ; VIH

Treatment strategy in HIV infection. The first antiretroviral treatment, which uses triple therapy, must be started as soon as possible after diagnosis. When the viral load is undetectable, its optimisation can be offered to the patient. The community pharmacist plays an important role in ensuring the patient complies with the treatment.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - antiretroviral triple therapy; HIV ; pharmacy advice; treatment strategy

La mise en place d'un traitement le plus précocement possible après le diagnostic doit désormais être la règle, comme l'indiquent les recommandations d'experts français et mondiaux [1-4]. Du fait de la meilleure tolérance des antirétroviraux actuels et de leur galénique autorisant une utilisation plus simple, il est possible de mettre en œuvre une stratégie thérapeutique reposant sur une trithérapie médicamenteuse. Cette dernière se heurte cependant à une non-exhaustivité de diagnostic ; un nombre significatif de personnes, estimé à 30 000 en France en 2010, ignorent être porteuses du virus [5]. Si ces traitements étaient appliqués au plus grand nombre de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVIH), grâce à l'élargissement du dépistage et du recours aux soins, ils devraient, en plus du bénéfice individuel direct apporté aux patients traités, contribuer à la réduction de l'épidémie. Les enjeux de ces prochaines années s'articuleront autour des perspectives de découverte d'un vaccin, d'un meilleur contrôle du virus et de nouveaux outils de prévention, dont les premiers résultats ne sont malheureusement pas à la hauteur des espérances des responsables de la santé publique.

Fondements de la trithérapie antirétrovirale

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression de la maladie vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm³ [1,2]. Le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration

immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Les autres objectifs sont :

- d'obtenir la meilleure tolérance possible au traitement, clinique et biologique, à court, moyen et long termes, car l'infection par le VIH est désormais une maladie chronique ;
- d'améliorer ou de préserver la qualité de vie en maîtrisant ou en réduisant les effets secondaires des traitements et en simplifiant ces derniers ;
- de prévenir le risque de transmission du VIH.

Il est important de mettre en place un traitement antirétroviral le plus précocement possible après le diagnostic de contamination, quel que soit le taux de CD4.

Le premier traitement antirétroviral doit faire appel à une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ou encore un inhibiteur d'intégrase (INI).

Premier traitement antirétroviral

Avant tout premier traitement antirétroviral, un test génotypique de résistance au VIH doit être réalisé [1,2]. Les résultats à ce test conditionnent le choix de la thérapeutique.

♦ **Trithérapie avec INNTI** : associations ténofovir/emtricitabine + (rilpivirine ou éfavirenz) ou abacavir/lamivudine + éfavirenz [6].

♦ **Trithérapie avec IP/r** : associations ténofovir/emtricitabine + (darunavir/r ou atazanavir/r) ou abacavir/lamivudine + atazanavir/r [6].

Olivier GERBOUIN*
Docteur en pharmacie,
praticien hospitalier

Jean GRELLET
Docteur en pharmacie,
maître de conférences
des Universités,
praticien hospitalier

Groupe hospitalier
Pellegrin, Centre hospitalier
universitaire de Bordeaux,
Place Amélie-Raba-Léon,
33000 Bordeaux, France

Références

- [1] Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S et al. Efficacy and safety of nevirapine extended release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2011;16:759-69.
- [2] Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La Documentation française; 2013.
- [3] Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. Paris: La Documentation française; 2015. www.infectiologie-toulon.fr/PDF/experts-vih_actualisation2015.pdf

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
olivier.gerbouin@chu-bordeaux.fr (O. Gerbouin).

Références

- [4] Organisation mondiale de la santé (OMS). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. June 2013. Geneva (Suisse): World Health Organization; 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf
- [5] Institut de veille sanitaire (InVS). Infection par le VIH/SIDA et les IST. Point épidémiologique du 23 novembre 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>
- [6] Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. J Infect Dis. 2011;204:1191-201.
- [7] Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2014;384:1942-51.
- [8] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013;369:1807-18.
- [9] Dictionnaire Vidal 2017. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.
- [10] Thériaque. Bienvenue sur banque de donnée sur les médicaments Thériaque. www.theriaque.org
- [11] Actions traitements. www.actions-traitements.org
- [12] France Diplomatie. www.diplomatie.gouv.fr
- [13] The Global database on HIV-specific travel and residence restrictions. www.hivtravel.org

♦ **Trithérapie avec INI** : ténofovir/emtricitabine + (elvitégravir/cobicistat ou raltégravir ou dolutégravir) ou abacavir/lamivudine + dolutégravir [7,8].

Si l'abacavir est privilégié, le test de l'allèle HLA-B*5701 doit compléter le test génotypique de résistance au VIH afin d'écarter le risque d'hypersensibilité lié à cette molécule [9-11].

Le choix des trithérapies doit être modulé en fonction des coprescriptions médicamenteuses, mais également en cas d'infections opportunistes concomitantes, de troubles métaboliques préexistants, etc.

Une recherche d'interactions doit être menée systématiquement ; celle-ci oriente également les décisions. Enfin, le coût des traitements doit être pris en compte par le prescripteur ainsi que l'existence de médicaments génériques.

Optimisation du traitement antirétroviral

Lorsqu'une personne sous traitement antirétroviral est en situation de succès virologique (charge virale indétectable), une optimisation du traitement peut lui être proposée par son médecin dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours des médicaments, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique [1,2].

L'optimisation peut reposer sur une réduction du nombre de prises et/ou du nombre total de comprimés quotidiens, ou sur la correction d'effets indésirables en rapport avec l'un des antirétroviraux du traitement en cours. Une simplification ne doit être envisagée qu'après obtention d'une décision collégiale multidisciplinaire et avec l'assentiment du patient.

L'optimisation du traitement antirétroviral peut être obtenue par le remplacement :

- **des INTI de première génération** (zidovudine, didanosine) par des INTI plus récents (abacavir, ténofovir) ;
- **de l'association ténofovir DF/emtricitabine** par l'association abacavir/lamivudine pour gérer les effets indésirables rénaux sous ténofovir ;
- **des IP/r plus anciens** par le darunavir/r et l'atazanavir/r, permettant une plus grande simplicité de prise (une par jour), un nombre réduit de comprimés, une moindre dose de ritonavir et une meilleure tolérance digestive, cette substitution étant facile à réaliser en l'absence d'échec antérieur à un traitement comportant un IP/r ;
- **d'un IP/r par un INNTI** (rilpivirine ou étravirine) ;
- **de l'IP/r par le raltégravir**, permettant d'améliorer la tolérance lipidique au traitement ;
- **de l'IP/r ou de l'INNTI** par l'elvitégravir/cobicistat, la substitution de l'éfavirenz par l'elvitégravir/c pour diminuer les troubles neuropsychiatriques.

Elle peut également reposer sur le changement :

- **du troisième agent antirétroviral** (IP boosté [IP/r] ou INNTI) en cas d'intolérance ou en prévention de la toxicité au long cours ;
- **d'INNTI par exemple en cas d'effets indésirables neurologiques**, le remplacement de l'éfavirenz associé à deux INTI par la rilpivirine ou l'étravirine permettant de maintenir le succès virologique et d'améliorer la tolérance clinique.

Échecs aux traitements

Dans les situations d'échec virologique, les experts recommandent d'obtenir à nouveau et très rapidement une charge virale < 50 copies/mL, quel que soit le contexte [1,2].

Les raisons de cet échec doivent être parfaitement bien identifiées. Il faut reconstruire un schéma thérapeutique comportant, si possible, trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des antirétroviraux.

Le nouveau traitement associe de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises par jour) à deux autres antirétroviraux actifs à choisir parmi l'étravirine, le raltégravir ou le dolutégravir, le maraviroc et l'enfuvirtide.

Rôle du pharmacien

Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, connaît bien les patients de l'officine sous traitement antirétroviral, qu'il accompagne, notamment en leur délivrant des conseils sur la prise, les effets secondaires ou les interactions médicamenteuses.

♦ **Il est fondamental pour la PVVIH de suivre les recommandations de prise de ses médicaments** afin d'optimiser son traitement [9-11].

L'observance est primordiale. Lorsque le rythme de prise a été déterminé, il faut s'y tenir. Chaque prise doit se faire à heure régulière, pendant ou en dehors des repas selon la molécule.

Le respect de la forme pharmaceutique est également important. Pour prendre quelques exemples, le comprimé de Truvada® peut être dilué dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de raisin, tandis que celui de Prezista® doit être avalé avec une boisson telle que de l'eau ou du lait. Par ailleurs, toute suspension buvable doit être vigoureusement secouée avant utilisation (retournements successifs) et la solution buvable de ritonavir (Norvir®) ne doit pas être diluée dans l'eau mais peut être mélangée dans du lait chocolaté. Il convient d'éviter les boissons gazeuses (eaux de Vichy®, sodas, champagnes...).

La présence éventuelle d'excipients à effets notoires doit être signalée afin d'éviter des associations

malencontreuses et d'appréhender tous les risques d'intolérance liés à des pathologies sous-jacentes (insuffisance rénale ou hépatique) ou au contexte physiologique (grossesse, allaitement).

Les modalités de conservation des médicaments doivent être respectées.

Les risques liés à l'automédication doivent être connus des patients : la phytothérapie, la prise d'anti-acides ou de pansements gastriques sont en particulier à déconseiller.

Un conseil diététique peut être nécessaire afin d'établir ou de rétablir un régime équilibré et adapté. Il faut encourager l'exercice physique régulier pour stimuler l'utilisation cellulaire du glucose, limiter les facteurs de risque cardiovasculaire (arrêt du tabac, diminution de la consommation d'alcool), réajuster l'apport énergétique à des besoins toujours un peu supérieurs à la normale (120-125 % des apports journaliers recommandés [AJR]), et diminuer la part des graisses saturées et des sucres rapides.

Enfin, les effets indésirables des traitements antirétroviraux doivent être expliqués, surveillés et pris en charge.

♦ **En voyage, le patient ne doit jamais interrompre ses traitements** ; il doit respecter au mieux le schéma thérapeutique durant toute la durée du séjour. Pour cela, il doit prendre certaines précautions et respecter quelques règles fondamentales (encadré 1) [12,13]. Dans tous les cas, il faut déconseiller au PVVIH de se "débrouiller" pour se procurer les médicaments sur le lieu de son déplacement ou d'expédier ses médicaments à l'avance à une connaissance sur place car ces démarches peuvent être compliquées et le résultat incertain.

Le patient doit pouvoir partir en possession des médicaments nécessaires pour toute la durée de son séjour, plus une à deux semaines en plus en cas de retour décalé. Une ordonnance comportant les dénominations communes internationales (DCI) est souhaitable. Pour les séjours dépassant un mois, le médecin doit mentionner « *Séjour à l'étranger : à délivrer en 1 fois pour X mois* », la durée maximale ne pouvant dépasser six mois [14]. Certaines caisses demandent une validation par leurs services de contrôle au préalable.

Les traitements apportés par le patient doivent être répartis, dans l'avion, entre les bagages en soute et ceux conservés en cabine, de manière à permettre la continuité du traitement en cas de perte.

♦ **Les PVVIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections et peuvent donc bénéficier d'une protection vaccinale** (pneumocoque, grippe notamment) [1,2,15]. Ces patients ont également un risque plus élevé d'exposition à d'autres virus, hépatites A et B en particulier, contre lesquels ils peuvent se faire vacciner. Pour la majorité des autres maladies

Encadré 1. Règles fondamentales à suivre pour la mise en œuvre du traitement antirétroviral lors d'un déplacement

- ♦ **Conserver les intervalles de prises** pendant le voyage, en continuant à se baser sur l'heure du lieu de départ.
- ♦ **À destination, se recalculer en 48 heures maximum sur l'heure locale.** Il est probable, dans ce cas, qu'un ou deux intervalles de prises soient raccourcis, ce qui est nettement préférable à leur allongement.
- ♦ **Prévoir une pharmacie de voyage** (paludisme, diarrhées, vomissements, fièvre, douleurs, collyre antiseptique, répulsifs anti-moustiques, gel hydro-alcoolique, protection solaire, préservatifs, pansements...).
- ♦ **S'assurer de la possibilité de respecter les conditions de conservation optimale** sur les différents lieux d'hébergement.
- ♦ **Bien se renseigner avant le départ**, les déplacements en dehors de l'espace Schengen peuvent occasionner des difficultés supplémentaires qu'il faut pouvoir anticiper. Certains pays restreignent l'entrée aux patients séropositifs. Un test "négatif" peut parfois être demandé pour un séjour d'une durée de plus de trois mois.
- ♦ **Avoir en sa possession une ordonnance et une autorisation de l'Agence régionale de santé (ARS)** valable pour l'Union européenne, en cas de prise concomitante d'un traitement de substitution aux opiacés (Subutex®, par exemple).

à protection vaccinale, les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru par rapport à la population générale. Le vaccin de la fièvre jaune est envisageable si le taux de CD4/mm³ est supérieur à 200.

Conclusion

Depuis l'identification du virus VIH, la prise en charge de l'immunodéficience humaine a fait des progrès considérables. Si aucun vaccin n'est encore disponible et si aucun médicament ne permet encore d'éliminer complètement le virus de l'organisme, les traitements antirétroviraux bien conduits et bien suivis permettent de stabiliser et de chroniciser la maladie.

Les traitements actuellement mis en œuvre, combinant l'action de plusieurs molécules antirétrovirales ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires (trithérapies), bloquent la réplication virale et maintiennent un système immunitaire opérationnel. Les patients traités peuvent désormais avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.

Les antirétroviraux sont parfois responsables d'effets secondaires, qui doivent être gérés au mieux afin d'assurer une qualité de vie satisfaisante. Cette qualité de vie des patients est désormais une préoccupation primordiale de tous les soignants et la clé du succès immunovirologique du traitement sur le long terme. ▀

Références

- [14] Assurance maladie. Circulaire CIR-19/2009. www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CIR-19-2009_01.pdf
- [15] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^e édition. Décembre 2014. www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjn-Mz5qefQAhWDlXoKH0PCgUQFgghMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dhcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf&usq=AFQjCNEzoEBxLEQUMea0OsEnAlrE2ajang&bvm=bv.141320020,d.d2s

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évaluez-vous !

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez cette formation aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé lors de sessions de travail.

♦ Évaluation diagnostique

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

♦ Évaluation formative

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

♦ Sans évaluation

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

♦ Règlement de la notation

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 2 points : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

Olivier GERBOUIN

Docteur en pharmacie,
praticien hospitalier

Jean GRELLET*

Docteur en pharmacie,
maître de conférences
des Universités,
praticien hospitalier

Groupe hospitalier
Pellegrin, Centre hospitalier
universitaire de Bordeaux,
Place Amélie-Raba-Léon,
33000 Bordeaux, France

1. Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui s'appliquent au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ?

- ☐ A Le VIH est un adénovirus
- ☐ B Le VIH est un rétrovirus à ARN
- ☐ C Le sous-type VIH-1 est le plus contagieux, mais n'est présent qu'en Afrique de l'Ouest
- ☐ D Le VIH présente une très grande variabilité génétique
- ☐ E Le VIH-1 est limité par une enveloppe provenant de la cellule infectée

2. Parmi les propositions suivantes concernant les cellules cibles de l'infection par le VIH et les modalités d'infection, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- ☐ A Toutes les cellules de l'organisme humain sont des cibles du VIH
- ☐ B L'attachement du VIH à la surface des cellules cibles est l'étape préalable à son internalisation
- ☐ C L'attachement du VIH à la surface des cellules cibles fait suite à une reconnaissance entre la protéine

virale de surface gp120 et le récepteur CD4 des cellules cibles

☐ D Les macrophages ne constituent pas une cible du VIH

☐ E La pénétration du VIH dans les cellules cibles nécessite l'intervention d'un corécepteur

3. Parmi les propositions suivantes concernant la structure du VIH-1 et sa réplication dans les cellules infectées, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- ☐ A L'ARN viral est transcrit en ADN proviral sous l'action d'une enzyme, la transcriptase inverse
- ☐ B L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée
- ☐ C La transcriptase inverse est une enzyme de la cellule infectée
- ☐ D L'ADN proviral est traduit en ARNm isolément sans intégration dans l'ADN cellulaire
- ☐ E Les polypeptides formés sont immatures et doivent subir un clivage sous l'action d'une protéase

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :
jean.grellet@chu-bordeaux.fr
(J. Grellet).

4. Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui s'appliquent à l'évolution récente de l'épidémiologie mondiale et française de l'infection par le VIH ?

- A** ☐ Au niveau mondial, on observe, depuis 2010, une baisse globale du nombre de nouvelles infections
- B** ☐ Depuis 2005, au niveau mondial, le nombre de décès liés au sida reste quasiment constant
- C** ☐ Au niveau mondial, la baisse du nombre d'infections concerne plus les adultes que les enfants
- D** ☐ Au niveau mondial, l'accès aux thérapies antirétrovirales s'est globalement amélioré ces dernières années
- E** ☐ En France, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes constituent l'un des groupes les plus touchés, notamment les jeunes de 15 à 24 ans

5. Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables des inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ L'abacavir est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité
- B** ☐ Le ténofovir disoproxil fumarate peut être à l'origine d'une insuffisance rénale
- C** ☐ La zidovudine peut être responsable d'anémie
- D** ☐ L'emtricitabine entraîne fréquemment des nausées et des vomissements
- E** ☐ Le ténofovir alafénamide fumarate ne présente pas d'effets secondaires

6. Parmi les propositions suivantes concernant les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Ils sont actifs sur les virus VIH-1 et VIH-2
- B** ☐ L'emtricitabine est le dérivé fluoré de la lamivudine
- C** ☐ Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débiter le traitement par abacavir
- D** ☐ L'emtricitabine est responsable de lipodystrophie grave (bosse de bison)
- E** ☐ Le ténofovir ne doit plus être associé comme un antirétroviral, mais uniquement comme "booster" ou potentialisateur dans les combinaisons d'antirétroviraux

7. Parmi les propositions suivantes concernant la névirapine (Viramune), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Elle est active sur les virus de l'immunodéficience humaine de types 1 et 2
- B** ☐ Elle passe facilement dans le lait maternel, contre-indiquant ainsi l'allaitement maternel
- C** ☐ Seule la forme à libération prolongée permet une monoprise quotidienne
- D** ☐ Avant toute initiation de traitement, un test sanguin recherchant un marqueur génétique spécifique (allèle HLA-B*5701) doit être pratiqué afin d'écartier tout risque d'hypersensibilité
- E** ☐ La névirapine est un inducteur des systèmes enzymatiques CYP3A et potentiellement CYP2B6.

8. Parmi les propositions suivantes concernant les inhibiteurs de l'aspartyl protéase, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Ils empêchent la maturation des virions qui sont alors inactifs et non infectieux
- B** ☐ Ils ne sont actifs que sur le VIH-1
- C** ☐ La mutation de la protéase entraîne une forte résistance croisée dans cette classe d'ARV
- D** ☐ Les inhibiteurs de la protéase virale sont tous de nature peptidomimétique

9. Parmi les propositions suivantes concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'aspartyl protéase, la(les)quelle(s) est (sont) considérée(s) comme exacte(s) en 2017 ?

- A** ☐ L'indinavir et le saquinavir sont des ARV recommandés en première intention
- B** ☐ Les IP ne peuvent pas être utilisés avec les INTI avec lesquels ils partagent des résistances croisées
- C** ☐ Le ritonavir n'est plus utilisé que comme booster en lien avec ses propriétés puissantes d'inhibition enzymatique du CYP-P450
- D** ☐ Tous les IP sont utilisables pendant la grossesse

10. Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacocinétique des inhibiteurs de l'aspartyl protéase (IP), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ La biodisponibilité des IP est toujours élevée et indépendante de la prise alimentaire
- B** ☐ Les IP sont intensément métabolisés par le cytochrome P450-3A
- C** ☐ L'association des IP au ritonavir allonge leur demi-vie d'élimination
- D** ☐ Les IP sont à l'origine de multiples interactions médicamenteuses notamment avec certaines statines.

11. Parmi les effets indésirables suivants, quels sont ceux qui sont communs à tous les inhibiteurs de la protéase ?

- A** ☐ Redistribution de la masse graisseuse corporelle ou lipodystrophie
- B** ☐ Altération du goût : dysgueusie
- C** ☐ Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements
- D** ☐ Anomalies du métabolisme glucido-lipidique

12. Parmi les propositions suivantes concernant le dolutégravir (Tivicay), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Il s'agit d'un inhibiteur de l'intégrase de l'ADN proviral
- B** ☐ Il est actif, en combinaison avec d'autres antirétroviraux, sur le VIH-1
- C** ☐ Son élimination s'effectue principalement via une métabolisation par l'UGT1A1
- D** ☐ Son absorption est réduite par certains agents antiacides qu'il est préférable de ne pas associer
- E** ☐ Ses effets secondaires, très fréquemment rencontrés, sont des nausées, céphalées et diarrhées

13. Parmi les propositions suivantes concernant les inhibiteurs de l'intégrase, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Le raltégravir n'est à l'origine d'aucune interaction médicamenteuse
- B** ☐ Certaines associations médicamenteuses sont capables de modifier les concentrations plasmatiques de dolutégravir
- C** ☐ Le cobicistat est un antirétroviral actif sur le VIH présent dans plusieurs associations
- D** ☐ Les troubles digestifs constituent un effet indésirable commun des inhibiteurs de l'intégrase

14. Parmi les propositions suivantes concernant les inhibiteurs de fusion et de récepteur CCR5, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Le maraviroc ne peut être prescrit que dans le traitement des infections à VIH à tropisme détecté pour CCR5
- B** ☐ L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui s'administre par voie sous-cutanée
- C** ☐ Le maraviroc s'administre par voie orale sans respecter d'horaire de prise précis
- D** ☐ Les injections sous-cutanées d'enfuvirtide sont toujours bien tolérées

15. Parmi les médicaments ou substances décrits ci-dessous, lesquels peuvent interagir avec le maraviroc ?

- A** ☐ Millepertuis
- B** ☐ Jus de pamplemousse
- C** ☐ Rifampicine
- D** ☐ Jus de pomme
- E** ☐ Lait

16. Parmi les propositions suivantes concernant les recommandations vaccinales chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB
- B** ☐ Le vaccin pneumococcique peut être proposé à tous les patients
- C** ☐ Le vaccin antigrippal ne peut pas être proposé car inefficace
- D** ☐ Le vaccin contre la fièvre jaune peut être proposé si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³
- E** ☐ Le vaccin BCG est indiqué surtout si le contexte social et environnemental s'y prête

17. Parmi les propositions suivantes concernant les voyageurs vivant avec le VIH et désirant, pour des raisons touristiques ou professionnelles, se rendre dans les pays étrangers hors espace Schengen, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Les passagers des compagnies aériennes faisant une escale sans arrêt ou sans nuitée sur un territoire hors espace Schengen n'ont pas d'inquiétude à avoir concernant leur séropositivité par rapport au pays escale
- B** ☐ Si le séjour ne dépasse pas 90 jours, aucune déclaration de séropositivité n'est exigée par le pays d'accueil

C ☐ Il est recommandé au voyageur d'avoir sur soi une ordonnance médicale en anglais avec mention du VIH sur l'ordonnance

D ☐ Il est recommandé au voyageur séjournant dans un pays étranger d'amener ses propres médicaments couvrant la totalité du séjour, plus une ou deux semaines supplémentaires de traitement

E ☐ Il est recommandé au voyageur prenant un traitement de substitution de vérifier les règlements spécifiques à cet égard avant de voyager, car certains pays considèrent le traitement de substitution comme une consommation de drogues illicites

18. Parmi les propositions suivantes concernant une initiation de traitement antirétroviral pour une personne atteinte du VIH, la(les)quelle(s) peu(ven)t s'appliquer à un patient naïf de tout traitement ?

- A** ☐ Une monothérapie reposant sur la prescription d'atazanavir
- B** ☐ Une association ténofovir/emtricitabine + darunavir/r ou atazanavir/r ou abacavir/lamivudine + atazanavir/r
- C** ☐ Une association maraviroc/enfuvirtide en vue d'une épargne des autres antirétroviraux
- D** ☐ Une association abacavir/lamivudine + dolutégravir
- E** ☐ Une association zidovudine/stavudine + lopinavir/r

19. Parmi les propositions suivantes concernant un échec de traitement antirétroviral pour une personne atteinte du VIH, quelles sont les possibles options thérapeutiques à mettre en place selon les dernières recommandations professionnelles ?

- A** ☐ Une monothérapie reposant sur la prescription de névirapine à libération prolongée
- B** ☐ Une association darunavir/r + étravirine + raltégravir
- C** ☐ Une association maraviroc + enfuvirtide + darunavir/r
- D** ☐ Une association zidovudine + lamivudine + didanosine
- E** ☐ Une association darunavir/r + raltégravir + enfuvirtide

20. Parmi les propositions suivantes concernant l'optimisation d'un traitement chez une PVVIH en succès thérapeutique, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Une fenêtre sans traitement antirétroviral sur une période de six mois peut être proposée
- B** ☐ Le remplacement d'un INTI de première génération par un INTI de nouvelle génération comme l'abacavir ou le ténofovir peut être proposé
- C** ☐ Le remplacement du darunavir/r par le lopinavir/r peut être proposé
- D** ☐ Le remplacement du lopinavir/r par la rilpivirine ou l'étravirine peut être proposé
- E** ☐ Une monothérapie sous enfuvirtide peut être proposée

Réponses au QCM

1B, D, E. Le sous-type VIH-1 est présent dans le monde entier.

2B, C, E. Les cellules cibles de l'infection par le VIH sont les cellules CD4+ (lymphocytes T, macrophages, cellules dendritiques, microgliales).

3A, B, E. La transcriptase inverse est une enzyme d'origine virale. L'ARN proviral est intégré à l'ADN cellulaire sous l'action de l'intégrase.

4A, D, E. Depuis 2005, le nombre global de décès liés à l'infection par le VIH a baissé au niveau mondial. Le nombre d'infections a diminué de 50 % chez les enfants.

5A, B, C, D. Le ténofovir fumarate alafénamide présente les effets secondaires communs aux INTI.

6A, B, C. Les IP sont responsables de lipodystrophie. Le ritonavir et le cobicistat sont des boosters. Le ténofovir fait partie des INTI à privilégier dans les trithérapies de première intention chez les patients naïfs de tout traitement.

7B, C, E. La névirapine n'est active que sur le VIH-1. Un test sanguin recherchant l'allèle HLA-B*5701 est pratiqué pour l'abacavir.

8A, C. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et sur le VIH-2. Le tipranavir est un IP de nature non peptidique.

9C. L'indinavir et le saquinavir sont des traitements historiques qui ne sont plus prescrits de nos jours en première intention. Les IP sont associés aux INTI dans les trithérapies. Certains IP doivent être privilégiés durant la grossesse.

10B, C, D. La biodisponibilité des IP est souvent médiocre et influencée par la prise concomitante de nourriture.

11A, C, D. Il existe un effet indésirable spécifique au ritonavir à posologie d'ARV.

12A, B, C, D, E.

13B, D. Le raltégravir peut interagir avec des inducteurs ou des inhibiteurs de l'UGT1A1. Le cobicistat est un booster.

14A, B. Le respect du rythme et de l'horaire de prise est nécessaire. Les injections sont douloureuses.

15A, B, C. La rifampicine et le millepertuis sont des inducteurs enzymatiques, le jus de pamplemousse est, lui, un inhibiteur enzymatique, tous entraînent une nécessaire adaptation posologique du maraviroc.

16A, B, D. Si le vaccin antigrippal est recommandé, le BCG, vaccin vivant

atténué, est, lui, contre-indiqué quel que soit le taux de CD4.

17A, D, E. Certains pays demandent encore le statut sérologique avant d'autoriser un voyageur à y rester, même pour un séjour de moins de 90 jours. L'ordonnance médicale ne doit pas faire mention du VIH.

18B, D. Une initiation de traitement antirétroviral chez une personne atteinte du VIH ne fait pas appel à une monothérapie mais à une trithérapie. L'association association maraviroc/enfuvirtide est indiquée en cas d'échec thérapeutique. Zidovudine-stavudine constitue une association historique aux multiples effets secondaires.

19B, C, E. Une trithérapie, avec au moins encore trois antirétroviraux actifs, est nécessaire. L'association entre zidovudine et didanosine est contre-indiquée.

20B, D. On ne peut pas proposer de fenêtre sans traitement car il existe un risque de mutation et de résistance au traitement à la reprise. Le remplacement du lopinavir/r par le darunavir/r peut être proposé. Une monothérapie par voie parentérale n'est pas indiquée.